

= P. 16.9.94

(20)

<p>306477/31 A96 B04 SAND- 94.09.16 SANDO YAKUHIN KK *JP 08133979-A 94.09.16 94JP-222031 (96.05.28) A61K 31/715, 9/06, 38/00, 47/10, 47/32, 47/34 Drug compsns. for topical admin. for treating dermal diseases - comprise cyclosporin or macrolide cpd., oleyl alcohol, propylene glycol and thickener, having excellent skin permeability C96-097595 Addnl. Data: 95.09.14 95JP-236758</p>	<p>A(12-V1) B(2-C1, 4-C3B, 10-E4C, 12-M2F, 14-N17) .5 </p>
<p>Drug compsns. for topical admin. comprise a cyclosporin or a macrolide cpd., oleyl alcohol, propylene glycol and a thickener. The thickener is a carboxyvinyl polymer or poly(ethylene glycol). <u>USE/ADVANTAGE</u> The drug compsns. are suitable for treating dermal diseases including pathologic proliferation and/or hornification of epidermic cells. The drug compsns. have an excellent skin permeability. In an example, a gel contg. cyclosporin was prepd. from cyclosporin (1 wt. %), oleyl alcohol (5 wt. %), a carboxyvinyl polymer (0.2 wt. %), triethylamine (0.17 wt. %) and propylene glycol (balance).</p>	<p>(7pp085DwgNo.0/1)</p> <p><i>mur JP</i></p> <p>JP 08133979-A</p>

Best Available Copy

LOCALLY APPLICABLE MEDICINAL COMPOSITION

Patent number: JP8133979
Publication date: 1996-05-28
Inventor: NATSUYAMA TATSUAKI; OCHIAI KİYOSHI; NOMICHI
SUISEI
Applicant: SANDO YAKUHHN KK
Classification:
- international: A61K31/715; A61K9/06; A61K38/00; A61K47/10;
A61K47/32; A61K47/34
- european:
Application number: JP19950236758 19950914
Priority number(s): JP19950236758 19950914; JP19940222031 19940916

Abstract of JP8133979

PURPOSE: To obtain a locally applicable medicinal composition which is effective for morbid proliferation of epidermal cells and dermatoses including keratinization due to its high skin permeation and good local applicability by adding propylene glycol and a thickening agent to a composition comprising a cyclosporin compound and oleyl alcohol. **CONSTITUTION:** This locally applicable medicinal composition comprises (A) a cyclosporin compound such as cyclosporin A or a macrolide compound such as 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin or 33-epichloro-33-desoxy-ascomycin, (B) oleyl alcohol, (C) propylene glycol and (D) a thickening agent, for example, carboxyvinyl polymer or polyethylene glycol. The pharmaceutical preparation form of this composition is a semisolid such as gel, paste or ointment.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-133979

(43) 公開日 平成8年(1996)5月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/715				
9/06	G			
38/00	A B C			
		A 6 1 K 37/ 02	A B C	
			A D A	
	審査請求	未請求	請求項の数 3	O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-236758	(71) 出願人	392017554 サンド薬品株式会社 東京都港区西麻布4丁目17番30号
(22) 出願日	平成7年(1995)9月14日	(72) 発明者	夏山 龍煥 茨城県つくば市千現2丁目4-6 パスト ラル千現306号
(31) 優先権主張番号	特願平6-222031	(72) 発明者	落合 清 茨城県つくば市千現2丁目4-6 パスト ラル千現203号
(32) 優先日	平6(1994)9月16日	(72) 発明者	野路 翠星 東京都世田谷区北烏山1丁目29-7
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)

(54) 【発明の名称】 局所適用薬剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 局所に適用し得る、優れた皮膚透過性を有する薬剤組成物を提供する。

【解決手段】 シクロスポリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレングリコールおよび増粘剤からなる薬剤組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロスポリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレングリコールおよび増粘剤を含む局所適用薬剤組成物。

【請求項2】 増粘剤がカルボキシビニルポリマーである請求項1に記載の局所適用薬剤組成物。

【請求項3】 増粘剤がポリエチレングリコールである請求項1に記載の局所適用薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は有効成分としてシクロスポリン類またはマクロライド系化合物を含有する局所適用薬剤組成物に関する。さらに詳しくは、皮膚疾患、特に表皮細胞の病的増殖および/または角質化を含む皮膚病の処置に適した、局所適用、特に皮膚適用組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 シクロスポリン類は環状ウンデカペプチドの既知の一群の化合物であり、例えば、サンディミュン (SANDIMMUN) という商標名で市販されている化合物 (シクロスポリンA) の他に、ジヒドロシクロスポリンDおよびシクロスポリンG等の多くの化合物が知られている (特開平2-17127号公報参照)。この中でも、シクロスポリンA (以下単に「シクロスポリン」ということがある) は、臓器移植における拒否反応の抑制および移植片対宿主病の抑制の用途において、現在臨床で広く使用されており、重度の乾せんならびにベーチェット病に対しても使用されている。

【0003】 また、様々な自己免疫疾患および炎症状態、特に自己免疫要素を含む病因を伴う炎症状態、例えば関節炎 (例、リウマチ様関節炎、進行性蔓延関節炎および変形性関節炎) およびリウマチ疾患に対する有用性がインビトロ、動物モデルおよび臨床試験において確認されている。

【0004】 さらに、マラリア、コクシジオイデス症および住血虫症に対する作用、駆虫特に抗原生動物作用、脱毛症に対する作用、多薬品耐性腫瘍に対する作用が確認されている。

【0005】 一方、マクロライド系化合物は大環ラク톤で、環の員数が12またはそれ以上の化合物の総称である。ラクタム系マクロライドは、ラクトン (エステル) 結合に加えて環内にラクタム (アミド) 結合を有する興味深い化合物であり、これには、ラパマイシン、アスコマイシン、FK-506など Streptomyces 属の微生物が産生するラクタム系マクロライドやその誘導体や類似体が豊富に存在する。これらラクタム系マクロライドは特異な薬理学的特性を有するとされており、特に免疫抑制及び抗炎症作用が注目されている。

【0006】 ラパマイシンは免疫抑制作用のあるラクタム系マクロライドで、Streptomyces hy

groscopicusにより産生される。ラパマイシンの構造はKessler, H. 等により1993年に明らかになった (Hely. Chim. Acta; 76: 117)。ラパマイシンの誘導体として、国際公開第94/09010号パンフレットに公開されている40-O-(2-hydroxy) ethyl-rapamycinなどの40-O-alkylated誘導体など多くの種類が合成されている。ラパマイシンとその構造類似化合物および誘導体はラパマイシン類と総称される。

【0007】 アスコマイシン類は異なるクラスのラクタム系マクロライドで、代表的な化合物としてはFK-506、アスコマイシンが存在する。これらの多くが強力な免疫抑制および抗炎症作用を有する。FK-506はMerck Index, 11版 (1989) のAppendixにA5項目としてその構造式が記載されている。アスコマイシンは米国特許第3,244,592号明細書に記載されている。アスコマイシンとFK-506は、ヨーロッパ特許出願公開第427680号明細書に公開されている33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycinなどのハロゲン化誘導体など、多くの誘導体が合成されている。アスコマイシン、FK-506およびこれらの構造類似化合物や誘導体はアスコマイシン類と総称される。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながらシクロスポリンまたはマクロライド系化合物であるFK-506は、その注射または経口投与における副作用のために、これまで臓器移植における拒否反応の抑制および重度の自己免疫疾患の治療以外の用途に広範囲に使用することが阻まれてきた。ピーター・エム・イライアスは上記の特開平2-17127号公報において、この問題を解決するために、シクロスポリンおよびC₁₂₋₂₄ モノ-またはポリ不飽和脂肪酸またはアルコールを含む局所適用組成物を開示している。しかしながらこのピーター・エム・イライアスの開示には、増粘剤を含んだ形態の具体的な組成物が十分な皮膚透過性を有することは示されていない。

【0009】

【課題を解決するための手段】 本発明者等はシクロスポリン類またはマクロライド系化合物およびオレイルアルコールからなる組成物に、溶剤としてプロピレングリコールを用いることにより高い皮膚透過性が得られることを見出し、さらに特定の増粘剤を配合することによってのみ、十分な皮膚透過性を保持しかつ、局所適用し得る半固形状組成物が得られることを見出して本発明を完成し得たものである。

【0010】 したがって、本発明はシクロスポリン類またはマクロライド系化合物、オレイルアルコール、プロピレングリコールおよび特定の増粘剤を含む局所適用薬

剤組成物を提供する。

【0011】

【発明の実施の形態】シクロスポリン類としては前述のシクロスポリンAが好ましい。本発明で使用するシクロスポリン類の量は、組成物の全重量に対して0.01~40重量%、特に0.1~30重量%が好ましく、最も好ましくは0.5~20重量%である。

【0012】マクロライド系化合物としては40-O-(2-ハイドロキシ)エチル-ラパマイシン、または3-3-エピクロロ-3-3-デスオキシ-アスコマイシンが好ましい。本発明で使用するマクロライド系化合物の量は、組成物の全重量に対して0.01~40重量%、特に0.05~20重量%が好ましく、最も好ましくは0.1~10重量%である。

【0013】本発明で使用するオレイルアルコールの量は、組成物の全重量に対して0.1~50重量%、特に0.5~30重量%が好ましく、最も好ましくは1~20重量%である。

【0014】本発明で使用するプロピレングリコールの量は、組成物の全重量に対して10~99.88重量%、特に15~99.35重量%が好ましく、最も好ましくは20~98.8重量%である。

【0015】本発明で使用する増粘剤はカルボキシビニルポリマーおよびポリエチレングリコール(PEG)である。

【0016】カルボキシビニルポリマーは、分子量約450,000~5,000,000、特に1,250,000~4,000,000のものが好ましい。量は組成物の全重量に対して、0.01~25重量%、特に0.1~10重量%が好ましく、最も好ましくは0.1~5重量%である。カルボキシビニルポリマーについては、中和されていないものはトリエチルアミン、ジソプロパノールアミンなどの中和剤を加えることにより容易にゲル化できる。ポリエチレングリコールは分子量約100~100,000、特に200~20,000が好ましく、1,000~20,000のものが最も好ましい。量は組成物の全重量に対して、0.01~80重量%、特に0.1~60重量%が好ましく、最も好ましくは、1~50重量%である。

【0017】本発明の局所適用薬剤組成物の製剤形態は半固形、例えば、ゲル、ペーストおよび軟膏等である。

これらの製剤形態は病状、適用箇所等によって好適に選択され、当業者に公知の方法で製剤化される。

【0018】本発明の組成物中には、上記成分の他に、例えば溶剤、界面活性剤、保存剤、保湿剤および着色剤等も適宜含有し得る。

【0019】本発明の組成物は特に、表皮の病的増殖および/または角質化を伴う皮膚病の処置、特に乾せんならびにアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎を含む皮膚炎の治療に使用し得る。また、例えば円形脱毛症、全身性脱毛症、男性型脱毛症または他の自己免疫もしくは自己免疫関連疾患に関連する脱毛症、例えば乾せん性脱毛症を含む脱毛症の処置における毛髪成長保護に使用し得る。さらに、皮膚移植体の維持ならびに天ほうそう(尋常性天ほうそうおよび類天ほうそうを含む)、魚鱗せん、へん平紅色苔せん、白斑および硬皮症の処置に使用し得る。

【0020】本発明の組成物は、適応症、病状、適用箇所等により異なるが、シクロスポリン類またはマクロライド系化合物を0.1~20重量%、好ましくは0.5~10重量%含むものを、1日に1回~数回(例えば、2回~5回)、1mg/cm²~20mg/cm²患部に塗布することにより、臨床上好ましい効果を示し得る。

【0021】

【実施例】以下実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明する。

【0022】参考例

シクロスポリン、オレイルアルコールおよび溶剤(基剤)からなる組成物の皮膚透過性試験を図1の2-チャンセルを用いて行った。温度32℃において、ドナーフェーズ1にシクロスポリン1%、オレイルアルコール5%および溶剤(基剤)94%からなる組成物、また、コントロールとしてシクロスポリン1%およびオレイルアルコール99%からなる組成物を6ml入れ、0.1%のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含む生理食塩水を充填したレシーバーフェーズ2中に透過したシクロスポリンの量を測定し、ヘアレスラットの皮膚3の単位面積当たりの透過量を記録した。結果を表1に示す。

【0023】

【表1】

表 1

溶 剤	24時間目の透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
コントロール (溶剤を含まず)	0.1
プロピレングリコール (PG)	32.2 (1.6)
1,3-ブチレングリコール	0.5
ポリエチレングリコール400	0.3
ポリプロピレングリコール	0.6
アジピン酸ジイソプロピル	0
5%エタノール / PG	(1.4)
ミリスチン酸イソプロピル	(0)
50%PG / 水	(0)
グリセリン	(0)
50%グリセリン / 水	(0)
中鎖脂肪酸トリグリセリド	(0)

【0024】以下の実施例および比較例において、特に記載のない限り、割合はすべて重量に基づくものである。

【0025】実施例1
下記組成のシクロスポリン含有ゲルを製造した。

シクロスポリン	1%
オレイルアルコール	5%
カルボキシビニルポリマー	0.2%
トリエチルアミン	0.17%
プロピレングリコール	残部

実施例 2

下記組成のシクロスポリン含有軟膏を製造した。

シクロスポリン	1%
オレイルアルコール	5%
ポリエチレングリコール4000	4.5%
プロピレングリコール	残部

増粘剤として本発明の組成物で使用する特定の化合物以外のものを用いて、以下の比較例を行った。

【0028】比較例 1

シクロスポリン	1%
オレイルアルコール	5%
ステアリン酸	2%
プロピレングリコール	残部

比較例 2

下記組成のシクロスポリン含有ゲルを製造した。

シクロスポリン	1%
オレイルアルコール	5%
軽質無水ケイ酸	5%
プロピレングリコール	残部

比較例 3

下記組成のシクロスポリン含有軟膏を製造した。

シクロスポリン	1%
オレイルアルコール	5%
パラフィン	7%
ミリスチン酸イソプロピル	11%

【0026】【0027】

下記組成のシクロスポリン含有軟膏を製造した。

【0029】【0030】【0031】

ポリソルベート 80 2%
 プロピレングリコール 残部

比較例 4 【0032】
 下記組成のシクロスポリン含有軟膏を製造した。

シクロスポリン 1%
 オレイルアルコール 5%
 パラフィン 7%
 流動パラフィン 11%
 ポリソルベート 80 2%
 プロピレングリコール 残部

比較例 5 【0033】
 下記組成のシクロスポリン含有軟膏を製造した。

シクロスポリン 1%
 オレイルアルコール 10%
 ワセリン 20%
 プロピレングリコール 残部

比較例 6 【0034】
 下記組成のシクロスポリン含有ゲルを製造した。

シクロスポリン 1%
 オレイルアルコール 5%
 ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)
 グリコール 30%
 プロピレングリコール 残部

比較実験 示す。
 実施例 1、2 および比較例 1～6 の組成物に対して参考 【0035】
 例と同様の方法で皮膚透過実験を行った。結果を表 2 に 【表 2】

表 2

試 料	24 時間目の透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
コントロール (増粘剤を含まず)	32.2 (1.6)
実施例 1	26.0
実施例 2	24.0
比較例 1	5.7
比較例 2	0
比較例 3	0
比較例 4	0
比較例 5	0
比較例 6	0

透過量は腹部皮膚を用いて測定した。() 内は背部皮膚を使用。

【0036】表 2 より実施例 1、2 の組成物は比較例 1～6 の組成物に比べて、有意に皮膚透過性がよいことが判る。

33-エピークロロ-33-
 デスオキシ-アスコマイシン 0.5%
 オレイルアルコール 5%
 ポリエチレングリコール 4000 4.5%
 プロピレングリコール 残部

比較例 7 下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。

【0037】**実施例 3**
 下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。
 【0038】

【0039】

33-エピークロロ-33-	
デスオキシ-アスコマイシン	0.5%
オレイルアルコール	5%
ステアリン酸	2%
プロピレングリコール	残部

比較例8

下記組成のマクロライド系化合物含有ゲルを製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシ-アスコマイシン	0.5%
オレイルアルコール	5%
軽質無水ケイ酸	5%
プロピレングリコール	残部

【0040】

比較例9

下記組成のマクロライド系化合物含有軟膏を製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシ-アスコマイシン	0.5%
オレイルアルコール	5%
パラフィン	7%
ミリスチン酸イソプロピル	11%
ポリソルベート80	2%
プロピレングリコール	残部

【0041】

比較例10

下記組成のマクロライド系化合物含有ゲルを製造した。

33-エピークロロ-33-	
デスオキシ-アスコマイシン	0.5%
オレイルアルコール	5%
ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)	
グリコール	30%
プロピレングリコール	残部

【0042】

実施例3および比較例7～10の組成物に対して参考例と同様の方法で皮膚透過性試験を行い、33-エピークロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンの皮膚透過量を測定した。結果を表3に示す。

【0043】

【表3】

表 3

試 料	24時間目の透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 3	27.3
比較例 7	0
比較例 8	0
比較例 9	0
比較例 10	0

透過量は腹部皮膚を用いて測定した。

【0044】表3より実施例3の組成物は比較例7～10の組成物に比べて、有意に皮膚透過性がよいことが判る。

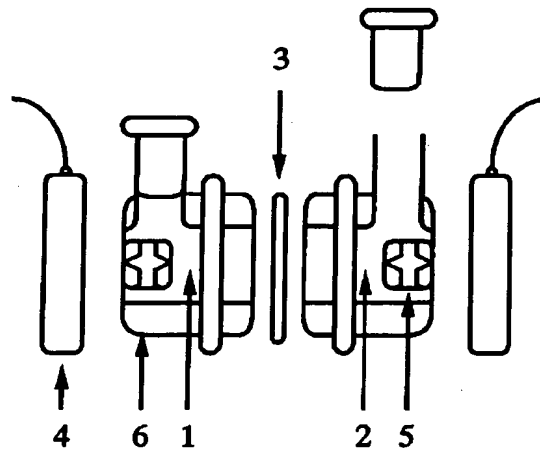
【図面の簡単な説明】

【図1】皮膚透過性試験を行う2-チャンバーセル装置の図である。

【符号の説明】

- 1 ドナーフェーズ
- 2 レシーバーフェーズ
- 3 ヘアレスラットの皮膚
- 4 シンクロモーター
- 5 攪拌子
- 6 ジャケット

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 38/00
47/10
47/32
47/34

識別記号
A D A

庁内整理番号

E
F
F

F I

技術表示箇所